

Publication number : 2002-080321

Date of publication of application : 19.03.2002

-----  
Int.Cl. A61K 7/00

5

-----  
Application number : 2001-185774

Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

Date of filing : 20.06.2001

Inventor :

10 TAKEKOSHI YOICHIRO

TAKAHASHI TOMOYA

ONUMA TOSHIO

-----  
Priority

15 Priority number : 2000183937

Priority date : 20.06.2000

Priority country : JP

-----  
COSMETIC

20

[Abstract]

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a cosmetic having skin-aging  
retarding action and skin- quality improving action in addition to  
moisturizing function.

25 SOLUTION: This cosmetic is obtained by including (1) hydroxyproline, an

N-acylated derivative thereof or a salt thereof and (2) one ingredient selected from the group consisting of a water-soluble vitamin an oil-soluble vitamin, a macromolecular peptide, a macromolecular polysaccharide, a sphingolipid and a seaweed extract, and has skin-aging  
5   retarding action and skin-quality improving action in addition to moisturizing function.

**[Claims]**

**[claim 1] A cosmetic comprising (1) hydroxyproline, an N-acylated hydroxyproline derivative or a salt thereof and (2) at least one component**  
5 **selected from the group consisting of water-soluble vitamins, oil-soluble vitamins, high molecular peptides, high molecular polysaccharides, sphingolipids and seaweed extracts.**

**[claim 2] The cosmetic according to claim 1, wherein the amount of said**  
10 **hydroxyproline, N-acylated hydroxyproline derivative or salt thereof is 0.01-5 wt % based on the total weight.**

**[claim 3] The cosmetic according to claim 1 or claim 2, wherein said hydroxyproline is selected from the group consisting of cis-4-hydroxy-L-**  
15 **proline, cis-4-hydroxy-D-proline, cis-3-hydroxy-L-proline, cis-3-hydroxy-D-proline, trans-4-hydroxy-L-proline, trans-4-hydroxy-D-proline, trans-3-20 hydroxy-L-proline and trans-3-hydroxy-D-proline.**

**[claim 4] The cosmetic according to claim 1 to claim 3, wherein said**  
20 **hydroxyproline is hydroxyproline produced by using a microorganism.**

**[claim 5] The cosmetic according to claim 4, wherein said microorganism carries an introduced proline 3-hydroxylase or proline 4-hydroxylase gene derived from a microorganism belonging to a genus selected from the**  
25 **group consisting of the genera Amycolatopsis, Dactylosporangium and**

**Streptomyces.**

**[claim 6] The cosmetic according to claim 1 or claim 2, wherein the acyl moiety of said N-acylated hydroxyproline derivative is an acyl group**  
5 **having 2-23 carbon atoms.**

**[claim 7] The cosmetic according to claim 1 to claim 6, wherein the amount of said components selected from the group consisting of water-soluble vitamins, oil-soluble vitamins, high molecular peptides, high**  
10 **molecular polysaccharides, sphingolipids and seaweed extracts is 0.0001-10 wt % based on the total weight.**

**[Title of the invention]**

**COSMETIC**

**[Detailed Description of the Invention]**

**[0001]**

5 **[Field of the Invention]**

The present invention relates to cosmetics having the activities to inhibit the skin aging and to improve the skin, in addition to the moisturizing function.

**[0002]**

10 **[Description of the Prior Art]**

So far, aging-preventing materials have been widely employed in cosmetics for the purpose of obtaining cosmetic effects such as prevention of the skin aging and the skin deterioration which cause skin troubles such as wrinkles, sags and dry skin.

15 **[0003]** The aging-preventing materials employed in cosmetics are broadly classified into peroxide lipid inhibitors and cell activators.

**[0004]** Examples of the materials having the activity to inhibit peroxide lipid are [alpha]-hydroxy acid, vitamin A, [beta]-carotene, vitamin B12, vitamin E, pigments such as dimethylaminostyryl heptyl methyl thiazolium iodide and platonin, scutellaria root, rutin, sesame extract and tea extract. As the cell activators, Quaternium-45, glycolic acid, [gamma]-amino acid, sialic acid, royal jelly, extract of Swertia japonica (Schult.) Makino, Japanese chirata, ginseng extract, etc. are known.

20 **[0005]** Known cell activators also include materials which promote collagen synthesis and materials having the activity to improve the skin.

[0006] Examples of the materials which promote collagen synthesis include ascorbic acid, various growth factors such as transforming growth factor [beta]1, platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor and insulin-like growth factor 1, and silk protein.

5 [0007] Examples of the materials having the activity to improve the skin include allantoin, aloe extract, ginseng extract, placenta extract, bovine blood freed of protein, and fermentation metabolites.

[0008] There is a report that hydroxyproline derivatives can be used as components of cosmetics to keep the skin elasticity by their activity to  
10 increase the oxygen consumption of disrupted mouse liver (Japanese Published Unexamined Patent Application No. 131107/89). However, the report contains neither description of the relationship between the increase in oxygen consumption of disrupted mouse liver and the effect on the human skin nor data concerning the effectiveness of compounds  
15 as components of cosmetics. Accordingly, it is not possible to conclude from the report that the hydroxyproline derivatives are effective as components of cosmetics. There has been no report that a significant improving effect on the skin can be obtained by using hydroxyproline or a derivative thereof in combination with a water-soluble vitamin, an oil-  
20 soluble vitamin, a high molecular peptide, a high molecular polysaccharide, a sphingolipid or a seaweed extract.

[0009] There are reports on cosmetics comprising mucin (Japanese Published Unexamined Patent Application No. 339140/93) or glycine betaine and pyrrolidone carboxylic acid or its salt (Japanese Published  
25 Unexamined Patent Application No. 87126/97) in combination with amino

acids aimed at enhancing the moisturizing effect. There is also a report on a cosmetic comprising one or more components selected from the group consisting of glycyrrhetic acid, a derivative thereof, glycyrrhizic acid and a salt thereof in combination with proline, etc. aimed at improving rough skin (Japanese Published Unexamined Patent Application No. 139951/99). In the reports, hydroxyproline is mentioned as one of the examples of amino acids and proline derivatives, but no data is given concerning the effect of a cosmetic comprising hydroxyproline in combination with a water-soluble vitamin, an oil-soluble vitamin, a high molecular peptide, a high molecular polysaccharide, a sphingolipid or a seaweed extract.

**[0010]**

**[Problem(s) to be Solved by the Invention]**

An object of the present invention is to provide a cosmetic having the activities to inhibit the skin aging and to improve the skin, in addition to the moisturizing function

**[0011]**

**[Means for Solving the Problem]**

The present invention relates to cosmetics comprising (1) hydroxyproline, an N-acylated hydroxyproline derivative or a salt thereof and (2) at least one component selected from the group consisting of water-soluble vitamins, oil-soluble vitamins, high molecular peptides, high molecular polysaccharides, sphingolipids and seaweed extracts.

**[0012]**

**[Embodiment of the Invention]**

Hydroxyproline widely occurs in nature as a major amino acid component of collagen and as an amino acid component of elastin. It is known that there exist eight kinds of stereoisomers of natural hydroxyproline, which are distinct in the following points: proline is the D-form or the L-form, the  
5 hydroxyl group is at the 3-position or the 4-position, and the stereoisomer is the cis-form or the trans-form.

[0013] Usually, trans-4-hydroxy-L-proline is common, but the presence of the other stereoisomers are extremely limited in nature.

[0014] Hydroxyproline can be obtained by subjecting collagen derived  
10 from animals such as pig and cow to acid hydrolysis and then purifying the hydrolysis product according to a conventional method. In obtaining hydroxyproline from such natural materials, it is necessary to be very careful about contamination with animal-derived viruses, prion, which is a causative protein of bovine spongiform encephalopathy, etc.

15 [0015] In the present invention, any hydroxyproline obtained by the above method can be used. However, hydroxyproline produced using microorganisms, which does not contain contaminants such as animal-derived viruses and prion, is preferably used.

[0016] Useful microorganisms include microorganisms carrying a proline  
20 3-hydroxylase gene or a proline 4-hydroxylase gene derived from a microorganism belonging to a genus selected from the group consisting of the genera Amycolatopsis, Dactylosporangium and Streptomyces. Introduction of a proline 3-hydroxylase gene or a proline 4-hydroxylase gene derived from a microorganism belonging to a genus selected from  
25 the group consisting of the genera Amycolatopsis, Dactylosporangium



and Streptomyces into a microorganism can be carried out according to the methods described in Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997), etc.

5 [0017] Further, trans-4-hydroxy-L-proline can be produced using proline 4-hydroxylase isolated from a microorganism of the genus Amycolatopsis or Dactylosporangium (Japanese Published Unexamined Patent Application No. 313179/95), and cis-3-hydroxy-L-proline can be produced using proline 3-hydroxylase isolated from a microorganism of the genus  
10 Streptomyces (Japanese Published Unexamined Patent Application No. 322885/95) [Bioindustry, 14, 31 (1997)].

[0018] The acyl moiety of the N-acylated hydroxyproline derivatives used in the present invention includes straight-chain or branched acyl groups having 2-23 carbon atoms, for example, acetyl, propionyl, butyryl,  
15 isobutyryl, valeryl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, decanoyl, eicosanoyl and lauroyl. Preferred are acetyl and propionyl.

[0019] The N-acylated hydroxyproline derivatives can be produced according to a known method.

[0020] That is, the N-acylated hydroxyproline derivatives can be prepared  
20 by N-acylating hydroxyproline in an aqueous medium or an organic solvent by the use of an active derivative (acid anhydride, acid chloride, etc.) of a fatty acid having an alkyl group having preferably 1-22 carbon atoms.

[0021] The obtained N-acylated hydroxyproline derivatives can be purified  
25 by conventional methods of purification such as crystallization and

chromatography.

[0022] Examples of the salts of hydroxyproline or N-acylated hydroxyproline derivatives include alkali metal salts such as sodium salt and potassium salt, alkaline earth metal salts such as magnesium salt and calcium salt, ammonium salts such as ammonium salt and tetramethylammonium salt, and organic amine addition salts such as salts with morpholine and piperidine.

[0023] In the cosmetics of the present invention, hydroxyproline such as cis/trans-4-hydroxy-L/D-proline or cis/trans-3-hydroxy-L/D-proline, the N-acylated hydroxyproline derivatives or the salts thereof can be used alone or as a mixture.

[0024] The content of hydroxyproline, the N-acylated hydroxyproline derivatives or the salts thereof in the cosmetics may vary in a wide range according to the desired effect.

[0025] The cosmetics of the present invention are formulated to contain hydroxyproline, the N-acylated hydroxyproline derivatives or the salts thereof preferably in an amount of 0.01-5 wt %, more preferably 0.1-5 wt %, most preferably 0.5-3 wt % based on the total weight.

[0026] As the water-soluble vitamin, any cosmetically acceptable water-soluble vitamins may be employed. Examples of preferred water-soluble vitamins are vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, pyridoxine, pyridoxine hydrochloride, vitamin B12, pantothenic acid, nicotinic acid, nicotinamide, folic acid, vitamin C and vitamin H. Also useful are their salts (e.g., thiamine hydrochloride and sodium ascorbate) and derivatives (e.g., ascorbic acid-2-phosphate sodium salt and ascorbic acid-2-phosphate

magnesium salt). The water-soluble vitamins can be obtained by conventional methods such as conversion by a microorganism, purification from a culture of a microorganism, the enzymatic method and chemical synthesis.

5 [0027] As the oil-soluble vitamin, any cosmetically acceptable oil-soluble vitamins may be employed. Examples of preferred oil-soluble vitamins are vitamin A, carotene, vitamin D2, vitamin D3 and vitamin E (e.g., dl-[alpha]-tocopherol, d-[alpha]-tocopherol and d-[delta]-tocopherol). Also useful are their derivatives (e.g., ascorbyl palmitate, ascorbyl stearate, ascorbyl  
10 dipalmitate, dl-[alpha]-tocopherol acetate, dl-[alpha]-tocopherol nicotinate vitamin E, DL-pantothenyl alcohol, D-pantothenyl alcohol and pantothenyl ethyl ether). The oil-soluble vitamins can be obtained by conventional methods such as conversion by a microorganism, purification from a culture of a microorganism, the enzymatic method and chemical  
15 synthesis.

[0028] As the high molecular peptide, any cosmetically acceptable high molecular peptides may be employed. Examples of preferred high molecular peptides are collagen, hydrolyzed collagen, gelatin, elastin, hydrolyzed elastin and keratin. The high molecular peptides can be  
20 obtained by conventional methods such as purification from a culture of a microorganism, the enzymatic method and chemical synthesis. The high molecular peptides can be obtained usually by purification from natural materials such as the dermis of pig, cow, etc. and silk fibers of silkworm.

[0029] As the high molecular polysaccharide, any cosmetically acceptable  
25 high molecular polysaccharides may be employed. Examples of preferred

high molecular polysaccharides are hydroxyethyl cellulose, xanthane gum, sodium hyaluronate, chondroitin sulfate and its salts (e.g., sodium salt). Chondroitin sulfate, its salts, etc. can be obtained usually by purification from mammals or fish.

5 [0030] As the sphingolipid, any cosmetically acceptable sphingolipids may be employed. Examples of preferred sphingolipids are ceramide, phytosphingosine and sphingoglycolipid. The sphingolipids can be obtained usually by purification from mammals, fish, shellfish, yeast, plants, etc. according to conventional methods or by chemical synthesis.

10 [0031] As the seaweed extract, any cosmetically acceptable seaweed extracts may be employed. Examples of preferred seaweed extracts are brown alga extract, red alga extract and green alga extract. Also useful are carrageenan, alginic acid, sodium alginate and potassium alginate obtained by purification from these seaweed extracts. The seaweed  
15 extracts can be obtained by purification from seaweed by conventional methods.

[0032] The components selected from the group consisting of water-soluble vitamins, oil-soluble vitamins, high molecular peptides, high molecular polysaccharides, sphingolipids and seaweed extracts are  
20 contained in the cosmetics of the present invention preferably in an amount of 0.0001-10 wt %, more preferably 0.005-5 wt %, most preferably 0.01-3 wt % based on the total weight.

[0033] The cosmetics of the present invention may be formulated to contain other components usually employed in cosmetics, as may be  
25 required, in addition to the above essential components.

[0034] The additional cosmetically acceptable components include fat and oil components, moisturizers, emollients, surfactants, organic and inorganic pigments, organic powders, ultraviolet absorbents, preservatives, disinfectants, antioxidants, plant extracts, pH regulators,  
5 alcohols, pigments, perfumes, blood-circulation promoters, refrigerants, antiperspirants and purified water.

[0035] The fat and oil components include ester fats and oils, hydrocarbon fats and oils, silicone fats and oils, fluorine fats and oils, and animal and plant fats and oils.

10 [0036] Examples of the ester fats and oils include esters such as glyceryl tri(2-ethylhexanoate), cetyl 2-ethylhexanoate, isopropyl myristate, butyl myristate, isopropyl palmitate, ethyl stearate, octyl palmitate, isocetyl isostearate, butyl stearate, ethyl linoleate, isopropyl linoleate, ethyl oleate, isocetyl myristate, isostearyl myristate, isostearyl palmitate, octyldodecyl  
15 myristate, diethyl sebacate, diisopropyl adipate, isoalkyl neopentanoate, glyceryl tri(capryl-caprinate), trimethylol propane tri(2-ethylhexanoate), trimethylol propane triisostearate, pentaerythritol tetra(2-ethylhexanoate), cetyl caprylate, decyl laurate, hexyl laurate, decyl myristate, myristyl myristate, cetyl myristate, stearyl stearate, decyl oleate, cetyl ricinoleate,  
20 isostearyl laurate, isotridecyl myristate, isocetyl palmitate, octyl stearate, isocetyl stearate, isodecyl oleate, octyldodecyl oleate, octyldodecyl linoleate, isopropyl isostearate, cetostearyl 2-ethylhexanoate, stearyl 2-ethylhexanoate, hexyl isostearate, ethylene glycol dioctanoate, ethylene glycol dioleate, propylene glycol dicaprylate, propylene glycol di(capryl-  
25 caprylate), propylene glycol dicaprylate, neopentyl glycol dicaprylate,

neopentyl glycol dioctanoate, glyceryl tricaprilate, glyceryl triundecanoate, glyceryl triisopalmitate, glyceryl triisostearate, octyldodecyl neopentanoate, isostearyl octanoate, octyl isononanoate, hexyldecyl neodecanoate, octyldodecyl neodecanoate, isostearyl isostearate, octyldecyl isostearate, polyglycerol oleic acid ester, polyglycerol isostearic acid ester, triisocetyl citrate, triisoalkyl citrate, triisooctyl citrate, lauryl lactate, myristyl lactate, cetyl lactate, octyldecyl lactate, triethyl citrate, acetyltriethyl citrate, acetyltributyl citrate, trioctyl citrate, diisostearyl malate, 2-ethylhexyl hydroxystearate, di(2-ethylhexyl) succinate, diisobutyl adipate, diisopropyl sebacate, dioctyl sebacate, cholesteryl stearate, cholesteryl isostearate, cholesteryl hydroxystearate, cholesteryl oleate, dihydrocholesteryl oleate, phytosteryl isostearate, phytosteryl oleate, isocetyl 12-stearoylhydroxystearate, stearyl 12-stearoylhydroxystearate and isostearyl 12-stearoylhydroxystearate.

[0037] Examples of the hydrocarbon fats and oils are squalane, liquid paraffin, [alpha]-olefin oligomer, isoparaffin, ceresin, paraffin, liquid isoparaffin, polybutene, microcrystalline wax and vaseline.

[0038] Examples of the silicone fats and oils are polymethylsilicone, methylphenylsilicone, methylcyclopolsiloxane, octamethylpolysiloxane, decamethylpolysiloxane, dodecamethylcyclosiloxane, dimethylsiloxane-methylcetyloxysiloxane copolymers, dimethylsiloxane-methylstearoxysiloxane copolymers, alkyl-denatured silicone oil and amino-denatured silicone oil.

[0039] An example of the fluorine fats and oils is perfluoropolyether.

[0040] Examples of the animal and plant fats and oils are avocado oil,

almond oil, olive oil, sesame oil, rice bran oil, safflower oil, soybean oil, corn oil, rapeseed oil, apricot kernel oil, palm kernel oil, palm oil, castor oil, sunflower oil, grape seed oil, cottonseed oil, coconut oil, kukui nut oil, wheat germ oil, rice germ oil, shea butter, evening primrose oil,  
5 macadamia nut oil, meadowfoam seed oil, egg yolk oil, beef tallow, horse oil, mink oil, orange roughy oil, jojoba oil, candelilla wax, carnauba wax, liquid lanolin and hardened castor oil.

[0041] The moisturizers include water-soluble low molecular moisturizers, fat-soluble low molecular moisturizers, water-soluble high molecular  
10 moisturizers and fat-soluble high molecular moisturizers.

[0042] Examples of the water-soluble low molecular moisturizers are serine, glutamine, sorbitol, mannitol, pyrrolidone-sodium carboxylate, glycerin, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, ethylene glycol, polyethylene glycol (polymerization degree  $n=2$  or more), polypropylene  
15 glycol (polymerization degree  $n=2$  or more), polyglycerin (polymerization degree  $n=2$  or more), lactic acid and lactate.

[0043] Examples of the fat-soluble low molecular moisturizers are cholesterol and cholesterol ester.

[0044] Examples of the water-soluble high molecular moisturizers are  
20 carboxyvinyl polymers, polyaspartate, tragacanth, xanthane gum, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, water-soluble chitin, chitosan and dextrin.

[0045] Examples of the fat-soluble high molecular moisturizers are  
25 polyvinylpyrrolidone-eicosene copolymers, polyvinylpyrrolidone-

hexadecene copolymers, nitrocellulose, dextrin fatty acid ester and high molecular silicone.

[0046] Examples of the emollients are long-chain acylglutamate cholesteryl ester, cholesteryl hydroxystearate, 12-hydroxystearic acid, stearic acid, rhodinic acid and lanolin fatty acid cholesteryl ester.

[0047] The surfactants include nonionic surfactants, anionic surfactants, cationic surfactants and amphoteric surfactants.

[0048] Examples of the nonionic surfactants are auto-emulsified glycerin monostearate, propylene glycol fatty acid ester, glycerin fatty acid ester, polyglycerin fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, POE (polyoxyethylene) sorbitan fatty acid ester, POE sorbitol fatty acid ester, POE glycerin fatty acid ester, POE alkyl ether, POE fatty acid ester, POE hardened castor oil, POE castor oil, POE-POP (polyoxyethylene-polyoxypropylene) copolymers, POE-POP alkyl ether, polyether-denatured silicone, alkanolamide laurate, alkylamine oxide and hydrogenated soybean phospholipid.

[0049] Examples of the anionic surfactants are fatty acid soap, [alpha]-acylsulfonate, alkylsulfonate, alkylallylsulfonate, alkylnaphthalenesulfonate, alkyl sulfate, POE alkyl ether sulfate, alkylamide sulfate, alkyl phosphate, POE alkyl phosphate, alkylamide phosphate, alkyloylalkyltaurine salt, N-acylamino acid salt, POE alkyl ether carboxylate, alkylsulfosuccinate, sodium alkylsulfoacetate, acylated hydrolyzed collagen peptide salt and perfluoroalkyl phosphoric acid ester.

[0050] Examples of the cationic surfactants are alkyltrimethylammonium chloride, stearyltrimethylammonium chloride, stearyltrimethylammonium



bromide, cetostearyltrimethylammonium chloride, distearyldimethylammonium chloride, stearyldimethylbenzylammonium chloride, behenyltrimethylammonium bromide, benzalkonium chloride, diethylaminoethyl-stearamide, dimethylaminopropyl-stearamide and  
5 lanolin derivative quaternary ammonium salt.

[0051] Suitable amphoteric surfactants are those of the following types: carboxybetaine, amidobetaine, sulfobetaine, hydroxysulfobetaine, amidosulfobetaine, phosphobetaine, aminocarboxylate, imidazoline derivative and amidoamine.

10 [0052] The organic and inorganic pigments include inorganic pigments such as silicic acid, silicic acid anhydride, magnesium silicate, talc, sericite, mica, kaolin, iron oxide red, clay, bentonite, titanium-coated mica, bismuth oxychloride, zirconium oxide, magnesium oxide, zinc oxide, titanium oxide, aluminium oxide, calcium sulfate, barium sulfate,  
15 magnesium sulfate, calcium carbonate, magnesium carbonate, iron oxide, ultramarine blue, chromium oxide, chromium hydroxide, carmine, carbon black, and complexes thereof; organic pigments such as polyamide, polyester, polypropylene, polystyrene, polyurethane, vinyl resin, urea resin, phenol resin, fluororesin, silicone resin, acrylic resin, melamine  
20 resin, epoxy resin, polycarbonate resin, divinyl benzene-styrene copolymer, silk powder, cellulose, CI pigment yellow and CI pigment orange; and complexes of these inorganic pigments and organic pigments.

[0053] Examples of the organic powders are metal soaps such as calcium stearate; alkylphosphoric acid polyvalent metal salts such as sodium zinc  
25 cetylphosphate, zinc laurylphosphate and calcium laurylphosphate;

acylamino acid polyvalent metal salts such as N-lauroyl-[beta]-alanine calcium salt, N-lauroyl-[beta]-alanine zinc salt and N-lauroylglycine calcium salt; amidosulfonic acid polyvalent metal salts such as N-lauroyl-  
taurine calcium salt and N-palmitoyl-taurine calcium salt; N-acyl basic  
5 amino acids such as N[epsilon]-lauroyl-L-lysine, N[epsilon]-  
palmitoyllysine, N[alpha]-palmitoylornithine, N[alpha]-lauroylarginine and  
N[alpha]-hardened beef tallow fatty acid acylarginine; N-acylpolypeptides  
such as N-lauroylglycylglycine; [alpha]-amino fatty acids such as [alpha]-  
aminocaprylic acid and [alpha]-aminolauric acid; polyethylene,  
10 polypropylene, nylon, polymethyl methacrylate, polystyrene, divinyl  
benzene-styrene copolymer and ethylene tetrafluoride.

[0054] Examples of the ultraviolet absorbents are para-aminobenzoic acid,  
ethyl para-aminobenzoate, amyl para-aminobenzoate, octyl para-  
aminobenzoate, ethylene glycol salicylate, phenyl salicylate, octyl  
15 salicylate, benzyl salicylate, butylphenyl salicylate, homomenthyl  
salicylate, benzyl cinnamate, 2-ethoxyethyl para-methoxycinnamate, octyl  
para-methoxycinnamate, glyceryl mono(2-ethylhexanoate) dipara-  
methoxycinnamate, isopropyl para-methoxycinnamate, diisopropyl-  
diisopropylcinnamic acid ester mixtures, urocanic acid, ethyl urocanate,  
20 hydroxymethoxybenzophenone, hydroxymethoxybenzophenonesulfonic  
acid and salts thereof, dihydroxymethoxybenzophenone, sodium  
dihydroxymethoxybenzophenonedisulfonate, dihydroxybenzophenone,  
tetrahydroxybenzophenone, 4-tert -butyl-4'-methoxydibenzoylmethane,  
2,4,6-trianilino-p -(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine, and 2-(2-  
25 hydroxy-5-methylphenyl)benzotriazole.

[0055] Examples of the preservatives are methylparaben and propylparaben.

[0056] Examples of the disinfectants are hinokitiol, triclosan, trichlorohydroxydiphenyl ether, chlorhexidine gluconate, phenoxyethanol,  
5 resorcin, isopropylmethylphenol, azulene, salicylic acid, zinc pyrithione, benzalkonium chloride, photosensitizing dye No. 301, sodium mononitroguaiacol and undecylenic acid.

[0057] Examples of the antioxidants are butylhydroxyanisole, propyl gallate and erythorbic acid.

10 [0058] Examples of the plant extracts are extract of *Angelica keiskei* (Miq.) Koidz., avocado extract, extract of *Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. subsp. *serrata* (Thunb.) Makino var. *thunbergii* (Sieb.) Makino, *althaea* extract, *arnica* extract, *aloe* extract, apricot extract, apricot kernel extract, ginkgo extract, fennel extract, turmeric extract, oolong tea extract, extract  
15 of fruits of memorial rose, *Echinacea* leaf extract, extract of *scutellaria* root, extract of *Phellodendron* bark, extract of Japanese coptis, barley extract, extract of *Hypericum erectum* Thunb., extract of *Lamium album* var. *barbatum* (Sieb. et Zucc.) Franch. et Savat, watercress extract, orange extract, chamomile extract, carrot extract, extract of *Artemisia capillaris*  
20 Thunb., licorice extract, hibiscus flower extract, extract of *Pyracantha fortuneana*, kiwi fruit extract, cinchona extract, cucumber extract, extract of *Gardenia jasminoides* Ellis forma *grandiflora* (Lour.) Makino, extract of *Sasa veitchii* (Carr.) Rehd., extract of *Sophora flavescens* Aiton, walnut extract, grapefruit extract, clematis extract, chlorella extract, mulberry  
25 extract, gentian extract, black tea extract, common confrey extract,

collagen, cowberry extract, extract of *Asarum sieboldii* Miq., bupleurum extract, salvia extract, soapwort extract, bamboo grass extract, crataegus extract, zanthoxylum extract, shiitake mushroom extract, extract of *Rehmannia* root, extract of *lithospermum* root, perilla extract, extract of

5 *Tilia japonica* (Miq.) Simonkai, meadowsweet extract, peony extract, extract of *calamus* root, white birch extract, extract of *Equisetum arvense* L., extract of *Hedera helix* L., English hawthorn extract, European elder extract, yarrow extract, peppermint extract, sage extract, tree mallow extract, *cnidium* extract, extract of *Swertia japonica* (Schult.) Makino,

10 soybean extract, extract of fruits of common jujube, thyme extract, tea extract, clove extract, cogon extract, extract of dried orange peel, *ligusticum* extract, common marigold extract, peach kernel extract, bitter orange peel extract, extract of *Houttuynia cordata* Thunb., tomato extract, ginseng extract, garlic extract, wild rose extract, hibiscus extract, extract

15 of roots of *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker. Gawl., parsley extract, honey, *hamamelis* extract, *Parietaria* extract, extract of *Isodon japonicus* (Burm.) Hara, bisabolol, loquat extract, coltsfoot extract, butterbur flower extract, tuckahoe extract, butcher's-broom extract, grape extract, propolis, luffa extract, safflower extract, extract of big leaf European linden, tree peony

20 extract, hop extract, pine extract, horse chestnut extract, extract of *Lysichiton camtschatcense* (L.) Schott, extract of *Sapindus mukurossi* Gaertn., *Melissa* extract, peach extract, bluebottle extract, eucalyptus extract, extract of *Saxifraga stolonifera* Meerb., extract of *Citrus junos* Sieb. ex Miq., coix seed extract, mugwort extract, lavender extract, apple

25 extract, lettuce extract, lemon extract, Chinese milk vetch extract, rose

extract, rosemary extract and Roman chamomile extract.

[0059] Examples of the pH regulators are citric acid, sodium citrate, malic acid, sodium malate, fumaric acid, sodium fumarate, succinic acid, sodium succinate, sodium hydroxide and disodium hydrogenphosphate.

5 [0060] The alcohols include higher alcohols such as cetyl alcohol.

[0061] The additional components mentioned above are merely illustrative, and not limitative. Any of the above components can be employed in such range that the object and the effect of the present invention are not impaired. The suitable content thereof is preferably 0.01-5 wt %, more  
10 preferably 0.01-3 wt % based on the total weight.

[0062] The cosmetics of the present invention may take the forms of solution, emulsion, paste mixture, etc.

[0063] There is no specific restriction as to the form of cosmetics as products and suitable examples are emulsion, cream, lotion, pack,  
15 foundation, enriched lotion and hair-care cosmetic.

[0064] Specific examples of the cosmetics of the present invention are facial washing cream, facial washing foam, cleansing cream, cleansing milk, cleansing lotion, massage cream, cold cream, moisturizing cream,  
20 emulsion, lotion, pack, after-shaving cream, sun-screening cream, suntan oil, body shampoo, hair shampoo, hair rinse, hair conditioner, hair-nourishing agent, hair-growing agent, stick pomade, hair cream, hair liquid, hair-setting lotion, hair spray, hair dye, hair bleach, coloring rinse, coloring spray, permanent wave liquid, pressed powder, loose powder,  
25 eye shadow, hand cream and lipstick.

[0065] The cosmetics of the present invention can be prepared from hydroxyproline, the N-acylated hydroxyproline derivatives or the salts thereof, and the components selected from the group consisting of water-soluble vitamins, oil-soluble vitamins, high molecular peptides, high molecular polysaccharides, sphingolipids and seaweed extracts (and if  
5 necessary, the additional components described above) according to known methods, for example, the method described in Mitsuo Matsumoto ed., "Development Manual of Preparations for Percutaneous Application" 1st ed., Seishi Shoin (1985).

10 [0066] The cosmetics of the present invention improve the moisturization of the skin, rough skin, wrinkles, and elasticity and tautness of the skin, and are effective for preventing the skin aging and improving the skin.

#### [0067] Example 1 Preparation of a Cream

A cream having the following composition (% means wt %) was prepared.

15 [0068] Polyethylene glycol monostearate 2.00 (%) (PEG 55 Nikkou Chemical Co., Ltd.)

Auto-emulsified glycerin monostearate 5.00,,Cetyl alcohol 4.00,,Squalane 6.00, Glyceryl tri (2-ethylhexanoate) 6.00, 1,3-Butylene glycol 7.00, L-Ascorbic acid-2-phosphate magnesium salt 3.00, Trans-4-hydroxy-L-  
20 proline 1.00, Purified water was added to make up to 100%.

#### Example 2 Preparation of a Lotion

A lotion having the following composition (% means wt %) was prepared.

[0069] Trans-4-hydroxy-L-proline 3.00 (%), L-Ascorbic acid-2-phosphate magnesium salt 1.00, Water-soluble collagen (1% aqueous solution) 1.00,  
25 Sodium citrate 0.10, Citric acid 0.05, Licorice extract 0.20, 1,3-Butylene

glycol 3.00, Purified water was added to make up to 100%.

#### **Example 3 Preparation of a Pack**

A pack having the following composition (% means wt %) was prepared.

[0070] Polyvinyl alcohol 13.00 (%), L-Ascorbic acid-2-phosphate  
5 magnesium salt 1.00, Trans-4-hydroxy-L-proline 5.00, Lauroyl  
hydroxyproline 1.00, Water-soluble collagen (1% aqueous solution) 2.00,  
1,3-Butylene glycol 3.00, Ethanol 5.00, Purified water was added to make  
up to 100%.

#### **Example 4 Preparation of an Enriched Lotion**

10 An enriched lotion having the following composition (% means wt %) was  
prepared.

[0071] Hydroxyethyl cellulose (2% aqueous solution) 12.00 (%), Xanthane  
gum (2% aqueous solution) 2.00, Trans-4-hydroxy-L-proline 2.00, 1,3-  
Butylene glycol 6.00, Concentrated glycerin 4.00, Sodium hyaluronate (1%  
15 aqueous solution) 5.00, Purified water was added to make up to 100%.

#### **Example 5 Preparation of a Lipstick**

A lipstick having the following composition (% means wt %) was prepared.

[0072] Candelilla wax 10.00 (%), Carnauba wax 8.00, Microcrystalline wax  
3.00, Liquid lanolin 15.00, Glyceryl tri (2-ethylhexanoate) 20.00, Hardened  
20 castor oil 5.00, Trans-4-hydroxy-L-proline 2.00, dl-[alpha]-Tocopherol  
acetate 0.01, Castor oil was added to make up to 100%.

#### **Example 6 Preparation of a Lotion**

A lotion having the following composition (% means wt %) was prepared.

N-Acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline 3.00 (%), L-Ascorbic acid-2-phosphate  
25 magnesium salt 1.00,

Brown alga extract 1.00, Sodium citrate 0.10, Citric acid 0.05, 1,3-Butylene glycol 3.00

Purified water was added to make up to 100%.

#### Example 7 Preparation of a Cream

- 5 A cream having the following composition (% means wt %) was prepared.  
Polyethylene glycol monostearate 2.00 (%), Auto-emulsified glycerin monostearate 5.00, Cetyl alcohol 4.00, Squalane 6.00, Glyceryl tri (2-ethylhexanoate) 6.00, N-Acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline 1.00, Sphingoglycolipid 1.00, 1,3-Butylene glycol 7.00. Purified water was added  
10 to make up to 100%.

#### Example 8 Preparation of a Lotion

- A lotion having the following composition (% means wt %) was prepared.  
N-Acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline 3.00 (%). L-Ascorbic acid-2-phosphate magnesium salt 1.00, Water-soluble collagen (1% aqueous solution) 1.00,  
15 Sodium citrate 0.10, Citric acid 0.05, 1,3-Butylene glycol 3.00. Purified water was added to make up to 100%.

#### Test Example 1

- The cream prepared in Example 1 was applied to 20 subjects once a day for 28 days. To evaluate the moisturizing effect, the low frequency  
20 conductivity (=water content) of the skin was measured with SKICON-200 (IBS Co., Ltd.) by putting the probe vertically to the test part of skin. The low frequency conductivities measured before and after the application of the cream were compared. The evaluation results are shown in Table 1.

- [0073] As a control group, a composition prepared from the ingredients  
25 shown in Example 1 excluding trans-4-hydroxy-L-proline and L-ascorbic



acid-2-phosphate magnesium salt was applied to 20 subjects.

TABLE 1

Moisturizing effect	Number of subjects	
	Control group	Test group
Enhanced	2	4
Somewhat enhanced	3	3
No change	7	5

[0075] The evaluation standard in Table 1 is as follows (the same shall

5 apply to Tables 3, 4, 6 and 8).

[0076] Moisturizing effect Enhanced:  $115\% \leq \text{relative conductivity}$

Somewhat enhanced:  $105\% \leq \text{relative conductivity} < 115\%$

No change:  $105\% > \text{relative conductivity}$

The relative conductivity was calculated by the following equation:

10 [0077] Relative conductivity =  $\frac{\text{Low frequency conductivity after application}}{\text{Low frequency conductivity before application}} \times 100 (\%)$ , As shown in Table 1, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 75% of the subjects and thus showed a high moisturizing effect.

15

#### Test Example 2

The lotion prepared in Example 2 was applied to 12 subjects once a day for 28 days, and the elasticity of the skin was evaluated using Cutometer (SEM474 COURAGEKHAZAKA electronic GmbH). The evaluation results

20 are shown in Table 2.

[0078] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 2 excluding trans-4-hydroxy-L-proline, L-ascorbic acid-

2-phosphate magnesium salt and water-soluble collagen was applied to 12 subjects.

TABLE 2

Elasticity	Number of subjects	
	Control group	Test group
Improved	2	4
Somewhat improved	3	3
No change	7	5

5

[0080] The evaluation standard in Table 2 is as follows (the same shall apply to Table 7).

[0081] Elasticity Improved:  $115\% \leq \text{relative elasticity}$

Somewhat improved:  $105\% \leq \text{relative elasticity} < 115\%$

10 No change:  $105\% > \text{relative elasticity}$

[0082] The relative elasticity was calculated by the following equation:

Relative elasticity =  $\frac{\text{Elasticity after application}}{\text{Elasticity before application}} \times 100 (\%)$

As shown in Table 2, the cosmetic of the present invention was evaluated  
15 to be effective with 58% of the subjects and thus showed a high inhibitory activity against the skin aging.

### Test Example 3

The pack prepared in Example 3 was applied to 14 subjects for 20 minutes  
20 once a day for 28 days. To evaluate the moisturizing effect, the low frequency conductivity (=water content) of the skin was measured with SKICON-200 (IBS Co., Ltd.) by putting the probe vertically to the test part

of skin. The low frequency conductivities measured before and after the application of the pack were compared. The evaluation results are shown in Table 3.

[0083] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 3 excluding trans-4-hydroxy-L-proline, L-ascorbic acid-2-phosphate magnesium salt and lauroyl hydroxyproline was applied to 14 subjects.

**TABLE 3**

Moisturizing effect	Number of subjects	
	Control group	Test group
Enhanced	2	9
Somewhat enhanced	3	4
No change	9	1

10

[0085] As shown in Table 3, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 93% of the subjects and thus showed a very high moisturizing effect.

#### 15 Test Example 4

The enriched lotion prepared in Example 4 was applied to 14 subjects once a day for 28 days. To evaluate the moisturizing effect, the low frequency conductivity (=water content) of the skin was measured with SKICON-200 (IBS Co., Ltd.) by putting the probe vertically to the test part of skin. The low frequency conductivities measured before and after the application of the enriched lotion were compared. The evaluation results are shown in Table 4.

20

[0086] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 4 excluding trans-4-hydroxy-L-proline, xanthane gum and sodium hyaluronate was applied to 14 subjects.

[0087]

5     **TABLE 4**

	Number of subjects	
Moisturizing effect	Control group	Test group
Enhanced	2	8
Somewhat enhanced	3	4
No change	9	2

[0088] As shown in Table 4, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 86% of the subjects and thus showed a very high moisturizing effect.

10

#### Test Example 5

The lipstick prepared in Example 5 was applied to 12 subjects once a day for 28 days. To evaluate the skin-improving effect, the appearance of the lips was observed and compared with that before the application of the

15     lipstick. The evaluation results are shown in Table 5.

[0089] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 5 excluding trans-4-hydroxy-L-proline and dl-[alpha]-tocopherol acetate was applied to 12 subjects.

[0090]

20     **TABLE 5**

	Number of subjects	
Appearance	Control group	Test group

Smoothened	2	6
Somewhat smoothened	3	4
No change	7	2

[0091] As shown in Table 5, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 83% of the subjects and thus showed a high improving effect on the skin.

5

#### Test Example 6

The lotion prepared in Example 6 was applied to 12 subjects once a day for 28 days. To evaluate the moisturizing effect, the low frequency conductivity (=water content) of the skin was measured with SKICON-200 (IBS Co., Ltd.) by putting the probe vertically to the test part of skin. The low frequency conductivities measured before and after the application of the lotion were compared. The evaluation results are shown in Table 6.

[0092] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 6 excluding N-acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline, brown alga extract and L-ascorbic acid -2-phosphate magnesium salt was applied to 12 subjects.

15

[0093]

TABLE 6

Moisturizing effect	Number of subjects	
	Control group	Test group
Enhanced	2	4
Somewhat enhanced	3	3
No change	7	5

20

[0094] As shown in Table 6, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 58% of the subjects and thus showed a high moisturizing effect.

5    **Test Example 7**

The cream prepared in Example 7 was applied to 20 subjects once a day for 28 days, and the elasticity of the skin was evaluated using Cutometer (SEM474 COURAGEKHAZAKA electronic GmbH). The evaluation results are shown in Table 7.

- 10    [0095] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 7 excluding sphingoglycolipid and N-acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline was applied to 20 subjects.

[0097]

**TABLE 7**

15

Elasticity	Number of subjects	
	Control group	Test group
Improved	3	11
Somewhat improved	5	4
No change	12	5

[0097] As shown in Table 7, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 75% of the subjects and thus showed a high inhibitory activity against the skin aging.

20

**Test Example 8**

The lotion prepared in Example 8 was applied to 12 subjects once a day

for 28 days. To evaluate the moisturizing effect, the low frequency conductivity (water content) of the skin was measured with SKICON-200 (IBS Co., Ltd.) by putting the probe vertically to the test part of skin. The low frequency conductivities measured before and after the application of the lotion were compared. The evaluation results are shown in Table 8.

[0098] As a control group, a composition prepared from the ingredients shown in Example 8 excluding N-acetyl-trans-4-hydroxy-L-proline, L-ascorbic acid-2-phosphate magnesium salt and water-soluble collagen was applied to 12 subjects.

10 [0099]

TABLE 8

Moisturizing effect	Number of subjects	
	Control group	Test group
Enhanced	2	4
Somewhat enhanced	3	3
No change	7	5

[0100] As shown in Table 8, the cosmetic of the present invention was evaluated to be effective with 58% of the subjects and thus showed a high moisturizing effect.

[0101]

[Effect of the Invention] The cosmetics of the present invention improve the moisturization of the skin, and are effective for preventing the skin aging and improving the skin.

(19)日本特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-80321

(P2002-80321A)

(43)公開日 平成14年3月19日(2002.3.19)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 K 7/00

識別記号

F I  
A 6 1 K 7/00

データベース(参考)

C 4 C 0 8 3  
H  
J  
K  
M

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-185774(P2001-185774)

(22)出願日 平成13年6月20日(2001.6.20)

(31)優先権主張番号 特願2000-183937(P2000-183937)

(32)優先日 平成12年6月20日(2000.6.20)

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72)発明者 竹越 与一郎

アメリカ合衆国10580-1568ニューヨーク

州ライオンメイプルアベニュー80

(72)発明者 高橋 知也

茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵

工業株式会社筑波研究所内

(72)発明者 大沼 俊雄

東京都板橋区中台3-27

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化粧品

(57)【要約】

【課題】 本発明は保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧品に関する。

【解決手段】 本発明は、(1)ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、(2)水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる少なくとも1つの成分とを含有してなる化粧品であって、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有するものである。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、

(2) 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分の少なくとも1つとを含有してなる化粧料。

【請求項2】 ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩を全重量に対し0.01~5重量%含有する請求項1記載の化粧料。

【請求項3】 ヒドロキシプロリンが、シス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、シス-4-ヒドロキシ-D-プロリン、シス-3-ヒドロキシ-L-プロリン、シス-3-ヒドロキシ-D-プロリン、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、トランス-4-ヒドロキシ-D-プロリン、トランス-3-ヒドロキシ-L-プロリンおよびトランス-3-ヒドロキシ-D-プロリンからなる群より選ばれるヒドロキシプロリンである、請求項1または2記載の化粧料。

【請求項4】 ヒドロキシプロリンが、微生物により生産されたヒドロキシプロリンである、請求項1~3のいずれかに記載の化粧料。

【請求項5】 微生物が、アミコラトブシス属、ダクトロスポランジウム属およびストレプトマイセス属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子を導入された微生物である、請求項4記載の化粧料。

【請求項6】 ヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体のアシル部分が、炭素数2~23のアシルである、請求項1または2記載の化粧料。

【請求項7】 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分を全重量に対し0.0001~10重量%含有する請求項1~6のいずれかに記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、しわ・たるみ・ドライスキン等のトラブルの原因である皮膚の老化や肌質の悪化防止等の美容効果を得る目的で、老化防止素材が広く化粧料に配合されてきた。

【0003】 化粧料に配合されている老化防止素材は、過酸化脂質抑制剤と細胞賦活剤に大別される。

【0004】 過酸化脂質抑制作用のある素材としては、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、ビタミンA、 $\beta$ -カロテン、ビタミン

B12、ビタミンE、また、プララルチン、プラトニン等の色素類、オウゴン、ルチン、ゴマエキス、茶エキス等がある。一方、細胞賦活剤としては、ムミネキス、グリコール酸、 $\gamma$ -アミノ酸、シアル酸、ローヤルゼリー、センブリエキス、トウヤク、高麗人参エキス等が知られている。

【0005】 また、細胞賦活剤としては、コラーゲン合成を促進する素材、肌質の改善作用のある素材等が知られている。

【0006】 コラーゲン合成を促進するものとしては、アスコルビン酸、トランスフォーミンググロースファクター  $\beta$ 1、プレートレットドライブグロースファクター、ファイブプロラストグロースファクター、インシュリンライクグロースファクター1等の各種グロースファクターおよびシルクプロテイン等が知られている。

【0007】 肌質の改善作用のある素材としては、アラントイン、アロエ抽出物、人参抽出物、胎盤抽出物、牛血液除タンパク質、発酵代謝物等が知られている。

【0008】 ヒドロキシプロリン誘導体がマウス肝臓破砕物の酸素消費量を増加させることより、皮膚の弾力性を保つことのできる化粧品として利用できるとの報告があるが(特開平1-131107号公報)、該公報中にはマウス肝臓破砕物の酸素消費量の増加とヒトの皮膚に対する効果との関係、および化粧品としての有効性に関するデータは一切示されておらず、該報告からヒドロキシプロリンの誘導体が化粧品の成分として有効であると結論づけることはできない。また、これまでに、ヒドロキシプロリンまたはヒドロキシプロリンの誘導体と水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質、または海藻エキスとの組み合わせ使用により、顕著な肌質改善効果が得られることは知られていない。

【0009】 保湿効果を増強させる目的で、ムチン(特開平5-339140号公報)、あるいは、グリシンペタインとピロリドンカルボン酸またはその塩(特開平9-87126号公報)等にアミノ酸を添加した化粧料の報告がある。また、荒れ肌の改善を目的として、グリチルレチン酸およびその誘導体並びにグリチルリチン酸およびその塩から選ばれる一種以上の成分にプロリン等を添加した化粧料の報告がある(特開平11-139951号公報)。該報告において、アミノ酸およびプロリン誘導体の例としてヒドロキシプロリンがあげられているが、ヒドロキシプロリンと、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質、または海藻エキスとの組み合わせ使用による、化粧料としての効果に関するデータは示されていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧料を提供することにある。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、(1) ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩と、(2) 水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分の少なくとも1つとを含有してなる化粧料に関する。

## 【0012】

【発明の実施の形態】ヒドロキシプロリンは、コラーゲン中の主要構成アミノ酸成分として、また、エラスチンの構成アミノ酸成分として自然界に広く存在する。天然に存在するヒドロキシプロリンとしては、プロリンがD体かL体か、水酸基の位置が3位か4位か、およびその立体異性体がシス体かトランス体かによって、8種類の立体異性体が知られている。

【0013】通常は、トランス-4-ヒドロキシー-4-プロリンが一般的であり、他の立体異性体の存在は自然界では極めて限定されている。

【0014】ヒドロキシプロリンは、ブタやウシ等の動物由来のコラーゲンを加水分解し、常法により精製して取得することができる。これら天然物由来のヒドロキシプロリンを取得する場合には、動物由来のウイルスや、狂牛病の原因タンパク質であるプリオン等の混入に充分注意する必要がある。

【0015】本発明で用いるヒドロキシプロリンとしては、上記の方法で取得あるいは製造したいずれのヒドロキシプロリンも使用することができるが、動物由来のウイルスやプリオン等の混入のない、微生物を用いて製造したヒドロキシプロリンが好ましい。

【0016】微生物としては、アミコラトプシス (*Amcyolatopsis*) 属、ダクチロスポランジウム (*Dactylosporangium*) 属およびストレプトマイセス (*Streptomyces*) 属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子を導入された微生物等を用いることができる。アミコラトプシス属、ダクチロスポランジウム属およびストレプトマイセス属から選ばれる属に属する微生物由来のプロリン3位水酸化酵素またはプロリン4位水酸化酵素遺伝子の微生物への導入は、Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987-1997)等に記載の方法に準じて行うことができる。

【0017】また、例えば、トランス-4-ヒドロキシー-4-プロリンは、アミコラトプシス属またはダクチロスポランジウム属より単離したプロリン4位水酸化酵素(特開平7-313179号公報)を用いて製造することができ、また、シス-3-ヒドロキシー-4-プロリンは、ストレプトマイセス属より単離したプロリン3位水酸化酵素(特開平7-322885号公報)を用いて製造

することもできる(バイオインダストリー, 14, 31 (1997))。

【0018】本発明で用いるヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体のアシル部分としては、例えば、炭素数2~23の直鎖または分岐状のアシルがあげられ、より具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、エイコサノイル、ラウロイル等があげられるが、中でも、アセチル、プロピオニルが好ましい。

【0019】ヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体は、公知の方法により製造することができる。

【0020】即ち、好ましくは炭素数1~22のアルキル基を有する脂肪酸の活性誘導体(酸無水物、酸塩化物等)を用い、ヒドロキシプロリンを水性媒体中または有機溶媒中でN-アシル化することにより調製できる。

【0021】得られたヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体は、結晶化、クロマトグラフィー等の通常の精製法を用いて精製することができる。

【0022】ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体の塩における塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン、ピペリジン等の付加した有機アミン付加塩等があげられる。

【0023】本発明の化粧料において、シス/トランス-4-ヒドロキシー-L/D-プロリン、シス/トランス-3-ヒドロキシー-L/D-プロリン等のヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル化誘導体またはその塩は、単独または混合して用いることができる。

【0024】これらヒドロキシプロリンもしくはそのN-アシル化誘導体またはその塩の化粧料中の含有量は、目的とする効果に応じて広い範囲で増減することができる。

【0025】本発明の化粧料において、ヒドロキシプロリンもしくはそのN-アシル化誘導体またはその塩は、全重量に対し、好ましくは0.01~5重量%含有され、より好ましくは0.1~5重量%、さらに好ましくは0.5~3重量%含有される。

【0026】水溶性ビタミンとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ピリドキシン、塩酸ピリドキシン、ビタミンB12、パントテン酸、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、葉酸、ビタミンC、ビタミンH等があげられ、それらの塩(チアミン塩酸塩、アスコルビン酸ナトリウム塩等)や誘導体(アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム塩、アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩等)も本発明で用いられる

水溶性ビタミンに含まれる。水溶性ビタミンは、微生物変換法、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、取得することができる。

【0027】油溶性ビタミンとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ビタミンA、カロチン、ビタミンD2、ビタミンD3、ビタミンE (d1- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\delta$ -トコフェロール) 等があげられ、それらの誘導体 (パルミチン酸アスコルビン、ステアリン酸アスコルビン、ジパルミチン酸アスコルビン、酢酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、D-パントテニルアルコール、D-パントテニルエチルエステル等) 等も本発明で用いられる油溶性ビタミンに含まれる。油溶性ビタミンは、微生物変換法、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、取得することができる。

【0028】高分子ペプチドとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくはコラーゲン、加水分解コラーゲン、ゼラチン、エラスチン、加水分解エラスチン、ケラチン等があげられる。高分子ペプチドは、微生物の培養物からの精製法、酵素法または化学合成法等の常法により、精製取得することができる。高分子ペプチドは、通常、ブタやウシ等の真皮、蚕の絹繊維等の天然物から精製して用いることができる。

【0029】高分子多糖としては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸またはその塩 (ナトリウム塩等) 等があげられる。例えば、コンドロイチン硫酸またはその塩等は、通常、哺乳動物や魚類から精製して用いることができる。

【0030】スフィンゴ脂質としては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、セラミド、フィトスフィンゴシン、スフィンゴ糖脂質等があげられる。スフィンゴ脂質は、通常、哺乳類・魚類・貝類・酵母・植物等から常法により精製したり、化学合成法により取得することができる。

【0031】海藻エキスとしては、化粧品に配合可能なものなどのようなものでもよいが、好ましくは、褐藻エキス、紅藻エキス、緑藻エキス等があげられる。また、これらの海藻エキスより精製されるカラギーナン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム等も本発明で用いられる海藻エキスに含まれる。海藻エキスは、海藻より常法により精製して取得することができる。

【0032】本発明の化粧料において、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる

成分は、全重量に対し、好ましくは0.0001~10重量%含有され、より好ましくは0.005~5重量%、さらに好ましくは0.01~3重量%含有される。

【0033】本発明の化粧料には、上記必須成分に加え、必要に応じて通常化粧料に配合される他の成分を配合してもよい。

【0034】他に加えてもよい配合成分としては、油脂成分、保湿剤、エモリエント剤、界面活性剤、有機および無機顔料、有機粉体、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、酸化防止剤、植物抽出物、pH調整剤、アルコール、色素、香料、血行促進剤、冷感剤、制汗剤、精製水等があげられる。

【0035】油脂成分としては、エステル系油脂、炭化水素系油脂、シリコン系油脂、フッ素系油脂、動物・植物油脂等があげられる。

【0036】エステル系油脂としては、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソアルキル、トリ (カプリル・カプリン酸) グリセリル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソトリデシル、パルミチン酸イソセチル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルドデシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジ (カプリル・カプリン酸) プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセリル、トリウンデシル酸グリセリル、トリイソパルミチン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、イソステアリル

ン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、クエン酸トリイソセチル、クエン酸トリイソアルキル、クエン酸トリイソオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オクチルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキシステアリン酸2-エチルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等のエステル類等があげられる。

【0037】炭化水素系油脂としては、スクワラン、流動パラフィン、 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等の炭化水素系油脂等があげられる。

【0038】シリコーン系油脂としては、ポリメチルシリコーン、メチルフェニルシリコーン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性シリコーン油、アミノ変性シリコーン油等があげられる。

【0039】フッ素系油脂としては、パーフルオロポリエーテル等があげられる。

【0040】動物・植物油脂としては、アボカド油、アルモンド油、オリーブ油、ゴマ油、コメヌカ油、サフラワー油、大豆油、トウモロコシ油、ナタネ油、杏仁油、パーム核油、パーム油、ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、綿実油、ヤシ油、クワイナッツ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、シアバター、月見草油、マカデミアナッツ油、メドホーム油、卵黄油、牛脂、馬油、ミンク油、オレングラフィー油、ホホバ油、キャンデリラワックス、カルナバワックス、液状ラノリン、硬化ヒマシ油等の動物・植物油脂があげられる。

【0041】保湿剤としては、水溶性低分子保湿剤、脂溶性低分子保湿剤、水溶性高分子、脂溶性高分子等があげられる。

【0042】水溶性低分子保湿剤としては、セリン、グルタミン、ソルビトール、マンニトール、ピロリドン-

カルボン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール（重合度 $n=2$ 以上）、ポリプロピレングリコール（重合度 $n=2$ 以上）、ポリグリセリン（重合度 $n=2$ 以上）、乳酸、乳酸塩等があげられる。

【0043】脂溶性低分子保湿剤としては、コレステロール、コレステロールエステル等があげられる。

【0044】水溶性高分子としてはカルボキシビニルポリマー、ポリアスバラギン酸塩、トラガカント、キサンタンガム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、水溶性キチン、キトサン、デキストリン等があげられる。

【0045】脂溶性高分子としてはポリビニルピロリドン・エイコセン共重合体、ポリビニルピロリドン・ヘキサデセン共重合体、ニトロセルロース、デキストリン脂肪酸エステル、高分子シリコーン等があげられる。

【0046】エモリエント剤としては、長鎖アシルグルタミン酸コレステリルエステル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、12-ヒドロキシステアリン酸、ステアリン酸、ロジン酸、ラノリン脂肪酸コレステリルエステル等があげられる。

【0047】界面活性剤としては、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤等があげられる。

【0048】ノニオン性界面活性剤としては、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、POE（ポリオキシエチレン）ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE POP（ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン）共重合体、POE POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーン、ラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミンオキシド、水素添加大豆リン脂質等があげられる。

【0049】アニオン性界面活性剤としては、脂肪酸石鹸、 $\alpha$ -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等があげられる。

【0050】カチオン性界面活性剤としては、塩化アル

キルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第四級アンモニウム塩等があげられる。

【0051】両性界面活性剤としては、カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシルスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等の両性界面活性剤があげられる。

【0052】有機および無機顔料としては、ケイ酸、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、タルク、セリサイト、マイカ、カオリン、ベンガラ、クレー、ベントナイト、チタン被膜雲母、オキシ塩化ビスマス、酸化ジルコニウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化アルミニウム、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、硫酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化鉄、群青、酸化クロム、水酸化クロム、カラミンおよびカーボンブラックおよびこれらの複合体等の無機顔料；ポリアミド、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリウレタン、ビニル樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、フッ素樹脂、ケイ素樹脂、アクリル樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、シルクパウダー、セルロース、C Iピグメントイエロー、C Iピグメントオレンジ等の有機顔料；およびこれらの無機顔料と有機顔料の複合顔料等があげられる。

【0053】有機粉体としては、ステアリン酸カルシウム等の金属石鹸；セチルリン酸亜鉛ナトリウム、ラウリルリン酸亜鉛、ラウリルリン酸カルシウム等のアルキルリン酸多価金属塩；N-ラウロイル-β-アラニンカルシウム、N-ラウロイル-β-アラニン亜鉛、N-ラウロイルグリシンカルシウム等のアシルアミノ酸多価金属塩；N-ラウロイル-タウリンカルシウム、N-バルミトイル-タウリンカルシウム等のアミドスルホン酸多価金属塩；Nε-ラウロイル-L-リジン、Nε-バルミトイルリジン、Nα-バルミトイルオルニチン、Nα-ラウロイルアルギニン、Nα-硬化牛脂脂肪酸アシルアルギニン等のN-アシル塩基性アミノ酸；N-ラウロイルグリシルグリシン等のN-アシルポリペプチド；α-アミノカプリル酸、α-アミノラウリン酸等のα-アミノ脂肪酸；ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、四フッ化エチレン等があげられる。

【0054】紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸オクチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸オクチル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ホモメンチル、ケイ皮酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸2-エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸およびその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2,4,6-トリアニリノ-p-(カルボ-2'-エチルヘキシル-1'-オキシ)-1,3,5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等があげられる。

【0055】防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン等があげられる。

【0056】殺菌剤としては、ヒノキチオール、トリクロサン、トリクロロヒドロキシジフェニルエーテル、クロルヘキシジグロコン酸塩、フェノキシエタノール、レゾルシン、イソプロピルメチルフェノール、アズレン、サリチル酸、ジシクロピリチオン、塩化ベンザルコニウム、感光素301号、モノニトログアヤコールナトリウム、ウンデシレン酸等があげられる。

【0057】酸化防止剤としては、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、エリソルビン酸等があげられる。

【0058】植物抽出物としては、アシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチョウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョクエキス、キウイエキス、キナエキス、キューカンバーエキス、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマティスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキス、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、サン

ショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セージエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、茶エキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、バセリエキス、蜂蜜、ハメリスエキス、バリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ビサボロール、ヒワエキス、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャブルームエキス、ブドウエキス、プロポリス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ユズエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス等があげられる。

【0059】pH調整剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リンゴ酸、リンゴ酸ナトリウム、フマル酸、フマル酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム等があげられる。

【0060】アルコールとしては、セチルアルコール等の高級アルコールがあげられる。

【0061】なお、他に加えてもよい配合成分はこれに限定されるものではない。また、上記いずれの成分も、本発明の目的、効果を損わない範囲内で配合可能であるが、全重量に対して、好ましくは0.01〜5重量%、より好ましくは0.01〜3重量%配合される。

ポリエチレングリコールモノステアレート (PEG 55 日光ケミカル社製)	2.00 (%)
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	5.00
セチルアルコール	4.00
スクワラン	6.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	6.00
1,3-ブチレングリコール	7.00
レ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	3.00
トランス-4-ヒドロキシレ-アプロリン	1.00

精製水で全量を100とした。

実施例2 ローションの作成

以下の配合比 (%は重量%を意味する) によりローシ

【0062】本発明の化粧料は、溶液、乳化物、練り状混合物等の形状をとることができる。

【0063】化粧料の形態の例としては、特に、限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、ファンデーション、ローション、美容液、毛髪化粧料等があげられる。

【0064】本発明の化粧料の具体例としては、洗顔クリーム、洗顔フォーム、クレンジングクリーム、クレンジングミルク、クレンジングローション、マッサージクリーム、コールドクリーム、モイスチャークリーム、乳液、化粧水、パック、アフターシェービングクリーム、日焼け止めクリーム、日焼け用オイル、ボディシャンプー、ヘアシャンプー、ヘアリンス、ヘアトリートメント、養毛料、育毛料、チック、ヘアクリーム、ヘアリキッド、セットローション、ヘアスプレー、ヘアダイ、ヘアブリーチ、カラーリンス、カラスプレー、パーマメントウェーブ液、プレスパウダー、ルースパウダー、アイシャドー、ハンドクリーム、リップスティック等があげられる。

【0065】本発明の化粧料は、ヒドロキシプロリンもしくはヒドロキシプロリンのN-アシル誘導体またはその塩と、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質および海藻エキスからなる群から選ばれる成分 (および必要に応じて、前記にあげられる他に加えてもよい配合成分等) とを公知の方法、例えば、「経皮適用製剤開発マニュアル」松本光雄監修 第1版 (清至書院 1985年発行) 等に記載の方法に準じて、調製することにより、得ることができる。

【0066】本発明の化粧料は、皮膚の保湿、肌荒れ、しわ、肌の弾力性、肌の張りを改善し、また、老化予防、肌質改善に有効である。

【0067】

【実施例】実施例1 クリームの作成

以下の配合比 (%は重量%を意味する) によりクリームを作成した。

【0068】

ンを作成した。

【0069】

トランス-4-ヒドロキシ-レブリン	3.00 (%)
レ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
水溶性コラーゲン (1%水溶液)	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
甘草エキス	0.20
1,3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

作成した。

## 実施例3 バックの作成

【0070】

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりバックを

ポリビニルアルコール	13.00 (%)
レ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
トランス-4-ヒドロキシ-レブリン	5.00
ラウロイルヒドロキシプロリン	1.00
水溶性コラーゲン (1%水溶液)	2.00
1,3-ブチレングリコール	3.00
エタノール	5.00

精製水で全量を100とした。

作成した。

## 実施例4 美容液の作成

【0071】

以下の配合比(%)は重量%を意味する)により美容液を

ヒドロキシエチルセルロース (2%水溶液)	12.00 (%)
キサンタンガム (2%水溶液)	2.00
トランス-4-ヒドロキシ-レブリン	2.00
1,3-ブチレングリコール	6.00
濃グリセリン	4.00
ヒアルロン酸ナトリウム (1%水溶液)	5.00

精製水で全量を100とした。

ティックを作成した。

## 実施例5 リップスティックの作成

【0072】

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりリップス

キャンデリラワックス	10.00 (%)
カルナバワックス	8.00
マイクロクリスタリンワックス	3.00
液状ラノリン	15.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	20.00
硬化ヒマシ油	5.00
トランス-4-ヒドロキシ-レブリン	2.00
酢酸d1- $\alpha$ -トコフェロール	0.01

ヒマシ油で全量を100とした。

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりローショ

## 実施例6 ローションの作成

ンを作成した。

N-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-レブリン	3.00 (%)
レ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
褐藻エキス	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
1,3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

## 実施例7 クリームの作成

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりクリームを作成した。

ポリエチレングリコールモノステアレート	2.00 (%)
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	5.00
セチルアルコール	4.00

スクワラン	6.00
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	6.00
N-アセチルトランス-4-ヒドロキシ-レ-プロリン	1.00
スフィンゴ糖脂質	1.00
1,3-ブチレングリコール	7.00

精製水で全量を100とした。

以下の配合比(%)は重量%を意味する)によりローションを作成した。

実施例8 ローションの作成

N-アセチルトランス-4-ヒドロキシ-レ-プロリン	3.00 (%)
レ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩	1.00
水溶性コラーゲン(1%溶液)	1.00
クエン酸ナトリウム	0.10
クエン酸	0.05
1,3-ブチレングリコール	3.00

精製水で全量を100とした。

果を表1に示す。

試験例1

実施例1で作成したクリームを20人の被験者に毎日1回、28日間塗布して、保湿効果として、SKICON-200(アイ・ビー・エス(株)社製)を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結

【0073】なお、被験サンプルの対照群として、実施例1の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-レ-プロリンおよびレ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩を除く組成物を調製し、20人に塗布した。

【0074】

【表1】

表1

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	3名	11名
保湿効果がやや高まった	5名	4名
変化なし	12名	5名

【0075】表中の評価は以下の通りである(表3、4、6、8についても同様である)。

【0076】保湿効果が高まった: 相対伝導度115%以上

やや高まった: 相対伝導度105%以上115%未満

変化なし: 相対伝導度105%未満

また、相対伝導度は以下の式により求めた。

【0077】相対伝導度=塗布後の低周波伝導度/塗布前の低周波伝導度×100(%)

表1より、有効を示した割合は75%であり、本発明の化粧料は高い保湿効果を示した。

試験例2

実施例2で作成したローションを12名の被験者に毎日1回、28日間塗布し、肌の弾力性の評価をキュートメータ(Cutometer SEM 474 COURAGEKHAZAKA electronic GmbH社製)を用いて行った。評価結果を表2に示す。

【0078】なお、被験サンプルの対照群として、実施例2の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-レ-プロリンおよびレ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩および水溶性コラーゲンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0079】

【表2】

表2

判定	人数	
	対照群	被験群
弾力性が改良された	2名	4名
弾力性がやや改良された	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0080】表中の評価は以下の通りである(表7についても同様である)。

【0081】弾力性が改良された: 相対弾力性115%以上

弾力性がやや改良された: 相対弾力性105%以上115%未満

変化なし: 相対弾力性105%未満

また、相対弾力性は以下の式により求めた。

【0082】相対弾力性=塗布後の弾力性/塗布前の弾力性×100(%)

表2より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧料は高い肌の老化抑制作用を示すことがわかった。



## 試験例3

実施例3で作成したパックを14名の被験者に毎日1回20分間、28日間パックし肌の保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結果を表3に示す。

【0083】なお、被験サンプルの対照群として、実施例3の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-レ-アプロリンおよびレ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩およびラウロイルヒドロキシアプロリンを除く組成物を調製し、14人に塗布した。

【0084】

【表3】

表3

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	9名
保湿効果がやや高まった	3名	1名
変化なし	9名	1名

【0085】表3より、有効を示した割合は93%であり、本発明の化粧料は非常に高い保湿効果を示した。

## 試験例4

実施例4で作成した美容液を14名の被験者に毎日1回、28日間塗布して、保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と後の低周波伝導度を比較した。評価結

果を表4に示す。

【0086】なお、被験サンプルの対照群として、実施例4の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-レ-アプロリンおよびキサンタンガムおよびヒアルロン酸ナトリウムを除く組成物を調製し、14人に塗布した。

【0087】

【表4】

表4

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	8名
保湿効果がやや高まった	3名	1名
変化なし	9名	2名

【0088】表4より、有効を示した割合は86%であり、本発明の化粧料は非常に高い保湿効果を示した。

## 試験例5

実施例5で作成したリップスティックを12名の被験者に毎日1回、28日間塗布し、肌質改善効果として唇の外観を観察し、塗布前と比較して評価した。評価結果を表5に示す。

【0089】なお、被験サンプルの対照群として、実施例5の組成よりトランス-4-ヒドロキシ-レ-アプロリンおよび酢酸dl- $\alpha$ -トコフェロールを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0090】

【表5】

表5

判定	人数	
	対照群	被験群
外観が滑らかになった	2名	6名
外観がやや滑らかになった	3名	1名
変化なし	7名	2名

【0091】表5より、有効を示した割合は83%であり、本発明の化粧料は高い肌質改善効果を示した。

## 試験例6

実施例6で作成したローションを12名の被験者に毎日1回、28日間塗布し、保湿効果として、SKICON-200〔アイ・ビー・エス(株)社製〕を用い、プローブを被検部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度(=水分含量)を測定し、塗布前と塗布後の低周波伝導度を比較した。評

価結果を表6に示す。

【0092】なお、被験サンプルの対照群として、実施例6の組成よりN-アセチル-トランス-4-ヒドロキシ-レ-アプロリンおよび褐藻エキスおよびレ-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩を除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0093】

【表6】

表6

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	4名
保湿効果がやや高まった	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0094】表6より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧品は高い保湿効果を示した。

## 試験例7

実施例7で作成したクリームを20人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、評価結果を肌の弾力性の評価をキュートメータ (Cutometer SEM 474 COURAGEKHAZAKA electronic Gm bh社製) を用いて行った。評価結果を表7に

示す。

【0095】なお、被験サンプルの対照群として、実施例7の組成よりスフィンゴ糖脂質およびN-アセチルグルコサミン-4-ヒドロキシ-L-プロリンを除く組成物を調製し、20人に塗布した。

【0096】

【表7】

表7

判定	人数	
	対照群	被験群
弾力性が改良された	3名	11名
弾力性がやや改良された	5名	4名
変化なし	12名	5名

【0097】表7より、有効を示した割合は75%であり、本発明の化粧品は肌の老化抑制作用を示すことがわかった。

## 試験例8

実施例8で作成したローションを12人の被験者に毎日1回、28日間塗布し、保湿効果として、SKICON-200 (アイ・ビー・エス (株) 社製) を用い、プローブを被験部位に垂直にあてて皮膚の低周波伝導度 (=水分含量) を測定し、塗布前と塗布後の低周波伝導度を比較した。評

価結果を表8に示す。

【0098】なお、被験サンプルの対照群として、実施例8の組成よりN-アセチルグルコサミン-4-ヒドロキシ-L-プロリンおよびL-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム塩および水溶性コラーゲンを除く組成物を調製し、12人に塗布した。

【0099】

【表8】

表8

判定	人数	
	対照群	被験群
保湿効果が高まった	2名	4名
保湿効果がやや高まった	3名	3名
変化なし	7名	5名

【0100】表8より、有効を示した割合は58%であり、本発明の化粧品は高い保湿効果を示した。

【0101】

【発明の効果】本発明によれば、保湿機能に付け加えて、肌の老化抑制作用および肌質改善作用を有する化粧品が提供される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 7/00

識別記号

FI

A61K 7/00

(参考)

N

U

(12) 第2002-80321 (P2002-80321A)

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AC012  
AC022 AC072 AC102 AC122  
AC302 AC392 AC422 AC581  
AC582 AC661 AC662 AD112  
AD211 AD282 AD332 AD352  
AD392 AD411 AD432 AD512  
AD571 AD611 AD642 AD662  
CC01 CC04 CC05 CC07 CC13  
DD11 DD23 DD31 EE12